

⑫ 公開特許公報(A)

昭61-91124

⑬ Int.Cl.⁴

A 61 K 31/54

識別記号

A B E
A C L

庁内整理番号

7252-4C
7252-4C※

⑬ 公開 昭和61年(1986)5月9日

審査請求 未請求 発明の数 6 (全11頁)

⑭ 発明の名称 抗炎症組成物の改良およびその方法

⑮ 特 願 昭60-226665

⑯ 出 願 昭60(1985)10月11日

優先権主張 ⑰ 1984年10月11日 ⑱ 米国(U S) ⑲ 659602

⑳ 発 明 者 トーマス・チャール アメリカ合衆国コネチカット州レドヤード、フィリップ・
ズ・クロフオード レイン 23

㉑ 発 明 者 スタンレイ・レロイ・ アメリカ合衆国インディアナ州エヴァンスヴィル、シーダ
キーリー ー・リッジ・ドライブ 7827

㉒ 発 明 者 デービッド・リー・ラ アメリカ合衆国コネチカット州イースト・ライム、グリー
ーソン ン・ヴァリー・レイクス・ロード 12

㉓ 出 願 人 ファイザー・インコー アメリカ合衆国ニューヨーク州ニューヨーク市イースト・
ポレーテッド フォーティセカンド・ストリート 235

㉔ 代 理 人 弁理士 湯浅 恭三 外5名

最終頁に続く

明 細 書

1. [発明の名称]

抗炎症組成物の改良およびその方法

2. [特許請求の範囲]

- (1)(a) 抗炎症量のピロキシカムまたはその医薬として適当な塩；および
- (b) 胃刺激抑制および潰瘍抑制量のドキセピンまたはその医薬として適当な塩からなる改良された抗炎症組成物。
- (2) ドキセピンがその塩酸塩の型で、ピロキシカムがその遊離のエノール型である特許請求の範囲第1項記載の組成物。
- (3)(a) 抗炎症量のピロキシカムまたはその医薬として適当な塩；および
- (b) 胃刺激抑制および潰瘍抑制量のピルブテロールまたはその医薬として適当な塩からなる改良された抗炎症組成物。
- (4) ピルブテロールがその二塩酸塩型で、ピロキシカムがその遊離エノール型である特許請求の範囲第3項記載の組成物。

(5) ピルブテロールがその一酢酸塩型で、ピロキシカムがそのエタノールアミン塩型である特許請求の範囲第3項記載の組成物。

(6)(a) 抗炎症量のピロキシカムまたはその医薬として適当な塩；および

(b) 胃刺激抑制および潰瘍抑制量のジアゼパムからなる改良された抗炎症組成物。

(7) ピロキシカムがその遊離のエノール型である特許請求の範囲第6項記載の組成物。

(8) ピロキシカムがそのエタノールアミン塩型である特許請求の範囲第6項記載の組成物。

(9)(a) 抗炎症量のピロキシカムまたはその医薬として適当な塩；および

(b) 胃刺激抑制および潰瘍抑制量のトリマゾンまたはその医薬として適当な塩からなる改良された抗炎症組成物。

(10) トリマゾシンがその塩酸塩の型で、ピロキシカムがその遊離^(遊離)エノール型である特許請求の範囲第9項記載の組成物。

(11) 抗炎症量のピロキシカムまたはその医薬とし

て適当な塩による処理に加えて胃刺激抑制および消化抑制量のピロキシカムまたはその医薬として適当な塩による処理からなる哺乳動物における炎症の治療のための改良方法。

(12) 炎症化合物が遊離型型のピロキシカムで、ピロキシカムが塩酸塩型である特許請求の範囲第11項記載の方法。

(13) 炎症性のピロキシカムまたはその医薬として適当な塩による処理に加えて、胃刺激抑制および消化抑制量のアセトアミノフェンまたはその医薬として適当な塩による処理からなる哺乳動物における炎症の治療のための改良方法。

(14) アセトアミノフェンが遊離フェノール型で、ピロキシカムが遊離エノール型である特許請求の範囲第18項記載の方法。

3. [発明の詳細な説明]

産業上の利用分野

本発明は改良された抗炎症組成物および鎮痛剤アセトアミノフェン、抗うつ剤ドクセピン、気管支拡張剤ビルブテロール、マイナートランキライ

妨げられている。上で定義された医薬品とピロキシカムとの本組合せは上述の胃腸刺激または潰瘍を防止したり改善し、目的の抗炎症治療を可能にする。

従来の技術

アセトアミノフェンはアスピリンの潰瘍誘発性を減少させる〔シュガース (Sugers) ら、ジャーナルオブファーマシーアンドファーマコロジー (J. Pharm. Pharmacol.) 30、84 (1978)；同書、31、840 (1979)；およびアドバンセスオブプロスタグランジンアンドスロンボキサリサーチ (Adv. Prost. Thromb. Res.) 8、1547 (1980)〕または酸性化アスピリンの潰瘍誘発性を減少させる〔コンツレック (Konturek) ら、ガット (Gut) 23、536 (1982)〕と以前に報告されている。しかし、インドメタシンは酸性化アスピリンを投与した時にはアセトアミノフェンの保護作用を逆転させた (上記引用文)。最近の研究では、アセトアミノフェンはインドメタシンおよびアスピリンの潰瘍誘発性を減少する

ザージアゼパム、免疫調整剤フアナチゾール、抗高血圧剤トリマゾシン類、またはピロキシカム

(またはピロキシカム、ピロキシミン、ピロキシカム5-ホスフェイトのような他のビタミンB₆複合体)と炎症剤ピロキシカムまたはその医薬として適当な塩を組合せて用いる炎症の治療法に関する。本明細書に使用される属名はグリフィスら (Griffiths) 編集のUSANアンドジ USPディクショナリーオブドラッグネームス (the USAN and the USP Dictionary of Drug Names)、1961~1981、U. S. Pharmacopoeial Convention Inc. Rockville, Md. 1984より用い公式のUSAN名と帰属して公布するか、またはザメルクインデックス10ステディション (The Merck Index 10th Edition) に表わされている。

炎症剤には一般に付随する副作用として潰瘍を含めた胃腸刺激が多少は生ずる。多くの場合、このような抗炎症治療を必要とする個体は、このような副作用への感受性のためその利益の享受を

がフェニルブタゾンまたはグラフェニンおよび最高投与 (800 mg/kg) 時のイブプロフェンの潰瘍誘発性は減少させないと報告された〔ファンコルフショテン (van Kolfschoten) ら、エイジェンツアクションズ (Agents Actions) 12、247 (1982)；トキシコロジーアンドアプライドファーマコロジー (Toxicology Applied Pharm.) 69、37 (1983)〕。ケトプロフェンおよび他の特定の炎症剤と組合せたアセトアミノフェンは単一添加時の効果よりも大きな鎮痛効果を提供すると報告された (米国特許第4,233,318~4,233,317号；4,234,601号；4,207,340号および4,242,353号)。ピロキシカムまたは他のいかなるオキシカムとアセトアミノフェンとの併用に関しては、いかなる目的用にも以前に報告されていない。

気管支拡張剤サルブタモール (アルブテロール)、フェニルエフエドリンおよびイソプロテレノールは動物におけるインドメタシン誘発性潰瘍の形成を抑制するがプロプラノロールは抑制しないと報

告されている〔フィールドイング (Fielding)ら、ヨーロッパサージカルリサーチ (*Eur Surg Res*) 9、252 (1977)；カサヤ (Kasuya)ら、ジャパニーズジャーナルオブファーマコロジー (*Japan J. Pharm.*) 29、670 (1979)〕。他の研究では、犬の基底室部位へのイソプロテレノール投与はアスピリン誘発性組織損傷を軽減または防止した。〔マックグリービー (McGreevy)ら、サージカルフォーラム (*Surg. Forum*) 28、357 (1977)〕。気管支拡張剤ビルブテロールの抗炎症剤への影響に関する報告はまだ知られていない。

抗うつ剤ドキセピンが胃の分泌抑制活性を有し、人間の十二指腸潰瘍治療においてシメチジンと同様に有効であると報告されている〔ホッフ (Hoff)ら、カレントメディカルリサーチアンドオピニオン (*Curr Med Res Opin*) 第6巻、増刊9、36ページ (1980)；スカンジナビアンジャーナルオブガストロエンテロロジー (*Scand. J. Gastroent.*)、16、1041 (1981)〕。

およびインドメタシン誘発性潰瘍の両者とも軽減すると報告されている〔エバングリスタ (Evang-
elista)ら、ジャーナルオブファーマシーアンドファーマコロジー (*J. Pharm. Pharmacol.*) 36、270 (1984)〕。しかし、非ステロイド系抗炎症剤により誘発される胃への副作用の軽減にトリマゾシンのような抗高血圧剤、ピリドキシンのようなビタミンまたはジアセパムのようなマイナートランキライザーの使用に関する報告はいまだに知られていない。

リン脂質も非ステロイド系抗炎症剤、特にイブプロフェン、ナプロキセン、ジクロフェナックおよびフルビプロフェンのフェニル酢酸およびフェニルプロピオン酸誘導体〔ギクジー (Gkyczy)ら、米国特許第4,369,182号 (1983)〕や以前インドメタシンおよび他の抗炎症剤と併用された潰瘍抑制剤ピレンセピン〔レイトールド (Leitold)ら、セラピーボツシエ (*Therapiewoche*)、27、pp 1532~1548 (1977)；ドイツ特許出願第2,708,520号〕およびラニ

ドキセピンがラットおよび犬において潰瘍抑制および分泌抑制活性を示し、水浸拘束によるストレスをかけたラットにおいてインドメタシン、ジクロフェナックおよびアスピリンの潰瘍誘発力を著しく減少させることも報告されている〔レイトールド (Leitold)ら、アーカイブスオブファーマコロジー (*Arch. Pharmacol.*) 316 (増刊)、R 50、要約199 (1981)；レイトールド (Leitold)ら、アドバンセスイnexスベリメンタルウルサー (*Advances in Experimental Ulcer*)、ウエハラおよびイトウ編集、ICEU. Tokyo. pp 27~36 (1982)；アルツナイミッテル-フォルシュング/ドラッグリサーチ (*Arzneim.-Forsch./Drug Res.*)、34、468 (1984)〕。

メジャートランキライザーで抗精神病剤であるクロルプロマジンにラットのインドメタシン誘発性胃潰瘍を軽減すると報告されている〔カサヤ (Kasuya)ら、上記引用文 (1979)〕。最近、免疫調整剤レバミソールがラットのピロキシカム

チジン、シメチジンおよび1-メチル-5-〔〔3-(1-ピペリジニルメチル)フェノキシ〕-プロピルアミノ〕-1*H*-1, 2, 4-トリアゾール-3-メタノールのようなヒスチジン- H_2 拮抗性(胃酸分泌抑制、潰瘍抑制)化合物、と併用した場合に胃腸の苦痛(粘膜への損傷、胃潰瘍形成)を軽減すると報告されている。例えば、英国特許出願第2,105,193および2,105,588号；およびラベレイス (Lavelace)、米国特許第4,230,717号を参照せよ。

ロンバルジノ (Lombardino) により同時出願された米国特許出願番号第〔DPC 6870〕号はトリマゾシン、ドキセピン、*N*-ジメチルドキセピン、ピリドキシ、イソプロテレノールおよびビルブテロールを含めたピロキシカムの改良された抗炎症性塩について記述している。

発明が解決しようとする問題点

本発明は抗炎症剤のピロキシカムまたはその医薬として適当な塩(特にエタノールアミン塩)をピロキシカム誘発性胃刺激量および潰瘍抑制量の

アセトアミノフェン、ドキセピン、ピルブテロール、ジアゼパム、ファネチゾール、トリマゾシン類、ピリドキシン類およびそれらの医薬として適当な塩と併用することを特徴とする抗炎症組成物の改良に関する。

本発明は抗炎症量のピロキシカムによる治療に加えて、胃刺激抑制量および潰瘍抑制量のアセトアミノフェン、ドキセピン、ピルブテロール、ジアゼパム、ファネチゾール、トリマゾシン、ピリドキシンまたはそれらの医薬として適当な塩による治療を特徴とする人間を含めた哺乳動物における炎症の治療の改良方法にも関する。

問題を解決するための手段

本発明の抗炎症剤、ピロキシカムは既知物質である。例えば、ザメルクインデックス (*The Merck Index*) 第10版、1983にはピロキシカムに関する集約 (No. 7378) が含まれており、ザフィジシアンズデスクリファレンス [*The Physicians Desk Reference (PDR)*] にも含まれている。好適なピロキシカムのエタノールアミン塩は

4,031,108号; ルクセンブルグ特許第79564号およびヨーロッパ特許申請第58069、58070、58071および58072号に示されている。更に最近、ピルブテロールは難血性心不全の治療にも有効であることが判明した (米国特許第4175128号)。ジアゼパムは広く処方されているマイナートランキライザーである [ザメルクインデックス (*The Merck Index*) 第10版、集約番号2967; *PDR* 第38版、pp. 1671~1674]。ファネチゾール [4-フェニル-2-(2-フェニルエチルアミノ)チアゾール] は米国特許第4,307,106号に開示されている広範間の臨床研究を受けている免疫調整剤である。トリアゾシン [ザメルクインデックス (*The Merck Index*) 第10版、集約番号9506] は塩酸塩として世界中に販売されている構造上ブラスゾンに関連した抗高血圧剤である。ピリドキシンはB₆ 重合体のビタミンの一つとして塩酸塩として販売されている。

ピロキシカム誘発性胃刺激および潰瘍の抑制に

米国特許第4,434,164号に明確に開示されている。

我々がピロキシカム誘発性胃刺激および潰瘍を抑制することを見出した本発明の化合物も既知化合物である。アセトアミノフェンは専売の鎮痛剤 [ザメルクインデックス (*The Merck Index*) 第10版、集約番号89; *PDR* 第38版、p. 2096も参照] である。ドキセピンはその塩酸塩の形状で販売されている抗うつ剤である [ザメルクインデックス (*The Merck Index*) 第10版、集約番号3434; *PDR* 第38版、pp. 1688~1689]。ピルブテロールはその二塩酸一酢酸塩の形状で世界中に販売されている気管支拡張剤である。ザメルクインデックス (*The Merck Index*) 第10版、集約番号7364を参照せよ。気管支拡張剤としての初期の合成および効用は米国特許第3,700,681; 3,763,173; 3,772,314および3,786,160号に開示されている。ほかに一般的に改良された合成が米国特許3,948,919; 4,011,231; および

おける本発明の改良処方 of 臨床的価値は適当な動物実験に反映される。ピロキシカム誘発性胃傷害を防止または軽減するための試験化合物の能力を決定する代表的な実験記録を下記の実施例に示す。

本発明は容易に実施できる。ピロキシカムまたはその塩を動物、特に人間に0.1~1 mg/kg/日の範囲で投与する。第二の医薬品を別々に投与する場合には、先行技術 (例えば上記の引用文献または上記引用文献中にある引用文献) においてはかの効用のために明記されたような投与範囲以内 (一般には少量側) の量および投与方法 (頻度、経路および組成物) に従って実施する。

好適で都合良いことに、ピロキシカムおよび本発明の胃刺激および潰瘍抑制剤は一回の併用処方投与で投与できる。これは非経口投与に適した型式であるが、むしろ経口投与に適した型式である。併用投与形態における各薬品の割合は単一投与した時の各薬品の全日投与量の比率とする。併用薬品は一回または分割服用で行なう。日一回投与は第二の医薬品の生体内半減期が (ピロキシカムのよう

に) 比較的長い場合および典型的成人患者用の第二医薬品の一日投与量が1~2gよりも少量のような比較的少ない場合に最も好適である。

好適な経口投与では、平均的成人患者用のピロキシカム(またはその塩)量は副作用に感受性の高い患者においてピロキシカムにより誘発される胃腸刺激または潰瘍を抑制するのに一般的に十分な第二の医薬品の量(下記参照)との併用で5~50mg/日の範囲が一般的である:

アセトアミノフェン	200~4000mg/日;
トキセピン	4~200mg/日;
ビルブテロール	3~100mg/日;
ジアゼパム	2~40mg/日;
ファネチゾール	10~200mg/日;
トリマゾシン	4~500mg/日;
ピリドキシン	3~2000mg/日。

併用化合物は単一でまたは医薬として適当な担体または希釈剤との併用で投与される。経口使用のために好適な医薬用担体としては不活性な希釈剤または充填剤が挙げられ、錠剤、粉末、カプセ

ルなどのような投与形態を形成する。必要ならば、これらの医薬組成物は香味料、結合剤、賦形剤などの添加成分を含めることができる。例えばクエン酸ナトリウムのような種々の賦形剤を含有する錠剤は澱粉、アルギン酸および珪酸塩複合体のような種々の崩壊剤と伴にまたはポリビニルピロリドン、ショ糖、ゼラチンおよびアラビアガムのような結合剤と伴に使用される。更に、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウムおよびタルクのような潤滑剤もしばしば錠剤化の目的に有用である。同様の型式の固体組成物も軟および硬充填ゼラチンカプセル中の充填剤として使用される。そのための好適な物質としてはラクトースまたは乳糖および高分子量ポリエチレングリコールが挙げられる。

本発明を以下の実施例に例証する。しかし、本発明はこれらの実施例の特定の細目に限定されるものではないと理解すべきである。

実施例

実施例 1.

ラットにおけるピロキシカム誘発性胃傷害への種

々の医薬品の保護効果

体重140~160gのCD系統[スブラークドウリー (Sprague-Dawley)]の成熟雄"特殊無菌"ラットはチャールズリバーブリーディングラボラトリーズ (Charles River Breeding Laboratories) (Kingston, N. Y.) から入手した。動物は約一週間順応させ、体重が200~225gに達した時に試験した。ラットを16時間断食させ、平均体重に関して標準化するように8~20頭の動物からなる群に無作為化した。

0.1%メチルセルロース水溶液 (pH = 6.8) 2ml中のピロキシカムを一回で100mg/kg投与量で経口投与することにより動物に胃潰瘍を誘発せしめた。第二の医薬品を投与した動物に、ほぼ同時に同一溶媒2ml中のピロキシカムを更に投与した。6.5時間後、動物を頸部脱臼で殺し、解剖した。胃を外科的に切除し、胃大彎に沿って解剖し、冷水ですすいだ。胃は直線状および斑点状傷害の両方について個体別に記録した。傷害の全体紋を記録用に使用した。各群のラットから得られ

た資料を全体の胃の傷害の平均値 \pm 標準誤差を計算した後、分析した。得られた値を非対照用の両側スチューデントT検定によりピロキシカムのみを投与された対照と比較した。ピロキシカム誘発性潰瘍に対する第二医薬品の保護効果を表Iに示す。これらの資料はビルブテロール、アセトアミノフェン、ファネチゾール、トキセピンおよびジアゼパムがそれぞれ健康な固定ラットにおけるピロキシカム誘発性胃傷害を著しく減少させることを示している。

表 I

ラットにおけるピロキシカム誘発性胃傷害への種々の医薬品の保護効果^a

医薬品 ^a	経口投与量 (mg/kg)	群中 ラット数	傷害数/ラット ($\bar{X} \pm SE$) ^b	有意差 $P < 0.05$ ^c
(対照)	—	20	10.1 (1.5)	
ピルブテロール	3.3	10	2.8 (0.9)	+
	10	20	4.5 (1.1)	+
	33	20	2.6 (0.7)	+
(対照)	—	10	4.1 (1.0)	
アセトアミノフェン	100	10	4.6 (1.9)	—
	333	10	1.4 (0.7)	+
	1000	10	0.7 (0.5)	+
(対照)	—	20	8.5 (1.2)	
ファネチゾール	10	18	2.8 (0.7)	+
	33	18	2.9 (1.0)	+
	100	8	3.4 (1.7)	+
(対照)	—	20	9.5 (1.1)	
ドキシセピン	3.3	10	4.4 (1.0)	+
	10	10	3.6 (1.0)	+
	33	20	4.2 (1.0)	+
(対照)	—	20	9.3 (1.3)	
ジアゼパム	10	20	5.6 (1.1)	+
	33	20	4.2 (1.1)	+

a 対照を含めて全ての動物に1000mg/kgのピロキシカムを投与した。

b 平均値 $\bar{X} \pm$ 標準誤差 (SE) を表わす。

c 非対称料用のスチューデント両側T検定により決定した。

実施例 2.

ピロキシカムのエタノールアミン塩により誘発されるラットの胃傷害への種々の医薬品の保護効果

前の実施例に従い、ピロキシカムのエタノールアミン塩の100～200mg/kgの一回投与により、胃潰瘍を誘発せしめた。試験群には表IIに示すような種々の医薬品を種々の投与量で与えた。これらの資料は試験化合物が健康な断食ラットにおけるピロキシカムのエタノールアミン塩により誘発される胃傷害を著しく減少させたことを示している。

表 Ⅰ

ピロキシカムのエタノールアミン塩により誘発される胃傷害への種々の医薬品の保護効果

医薬品	経口投与量 (mg/kg)	群中 ラット数	傷害数/ラット ($\bar{X} \pm SE$) ^b	有意差 $P < 0.05$ ^c
(対照) ^a	—	20	6.5 (0.9)	
アセトアミノフェン ^a	100	20	4.8 (1.0)	—
	333	20	0.9 (0.4)	+
	1000	20	2.0 (2.3)	+
(対照) ^a	—	30	7.7 (1.0)	
ドキシピン ^a	1.0	30	4.3 (0.7)	+
	3.3	30	3.4 (0.6)	+
	10	30	5.1 (0.8)	—
(対照) ^a	—	10	6.4 (1.1)	
ジアゼパム ^a	10	10	5.1 (0.9)	—
	33	10	1.5 (0.7)	+
(対照) ^d	—	10	8.9 (1.1)	
ビリドキシン ^d	10	10	3.7 (1.3)	+
	33	10	2.9 (1.5)	+
	100	10	1.9 (1.1)	+
(対照) ^d	—	10	7.6 (0.7)	
トリマゾンシン ^d	3.3	10	5.0 (1.6)	—
	10	10	3.9 (1.0)	+
	33	10	5.2 (1.3)	—

^a 対照を含めて全ての動物に100mg/kgのピロキシカムのエタノールアミン塩を投与した。^b 平均値 $\bar{X} \pm$ 標準偏差 (SE) を表す。^c 非対資料用のスチューデント両側T検定により決定した。^d 対照を含めて全ての動物に120mg/kgのピロキシカムのエタノールアミン塩を投与した。

実施例 8.

ラットのピロキシカム誘発性胃傷害へのアセトアミノフェンの保護効果

平均体重190gの雄ラット〔スプラークードウリー (Sprague-Dawley)〕を本研究に用いた。動物を一晚断食させ、次いで0.1%メチルセルロース中に懸濁した試験化合物を投与した。ピロキシカムまたはその併用物の投与後6.5時間でラットを投与した順に殺した。胃を剥出し、水道水ですすぎ、2枚の塩水を浸したタオルの間に一晚保管した。翌朝胃を調べ潰瘍の数を求めた。各傷害について数値は大きさと強度で指定された。2種の数値の結果を強度因子と呼び、強度因子の合計はその胃の潰瘍の点数を表わした。2つの別々の実験(1つは盲検)を実施し、表Ⅲに含まれる資料を得た。資料はアセトアミノフェンが健康なラットにおいて32mg/kgのピロキシカムの傷害効果を減らし、その保護は投与量に依存することを示している。

ピロキシカムを32mg/kgで経口投与したもの

とアセトアミノフェンを250mg/kgで経口または皮下投与したものとの別々の研究はアセトアミノフェンがピロキシカムの血漿レベルに影響しないことを示す。

ピロキシカム(32mg/kg経口)投与前の16および8時間前にアセトアミノフェン(250mg/kg経口)をあらかじめ投与したラットはこの方法によりピロキシカムで誘発される胃腸傷害からはそれほど保護されなかった。

表 III

アセトアミノフェンのピロキシカムとの投与反応関係^a

薬品投与量 (mg/kg経口)		ラット数	平均潰瘍数 + S.E.M.
ピロキシカム	アセトアミノフェン		
0	0	4	0.0±0.0
3.2	0	16 10	8.1±0.8 (14.0±1.7)
3.2	5.0	16	11.1±1.6
3.2	10.0	16 10	10.2±1.4 (10.8±0.8)
3.2	20.0	16	2.7±0.7
3.2	40.0	16	1.0±0.4
3.2 ^b	80.0 ^b	16	1.2±0.8
0	10.0	8	0.3±0.2
0	32.0	16	0.7±0.2

^a 本研究は予備的な盲検なしの実験からの括弧内の資料を除いて盲検を実施した。

^b 3.2 mg/kgのピロキシカムおよび80.0 mg/kgのアセトアミノフェンを投与したラットの腹部はガスでいくらか膨張した胃をしていた。

実施例 4.

ピロキシカムエタノールアミン塩により誘発されるラットの胃傷害へのドキシセピンおよびアセトアミノフェンの予防および治療効果

実施例 1 および 2 の方法に従つて、ドキシセピンまたはアセトアミノフェンを予防的（殺す前 8～24 時間）にまたは治療的（殺す前 1～4 時間）に投与し、100 mg/kg のピロキシカムエタノールアミン塩投与後 6.5 時間でラットを殺した。結果を表 IV に示した。この操作法のもと、アセトアミノフェンはピロキシカムの投与の 1.5 時間前に投与すると一貫して保護活性を示した。

表 IV

ピロキシカムのエタノールアミンにより誘発される胃傷害へのドキシセピンおよびアセトアミノフェンの予防と治療特性^a

試験化合物 ^a	殺すまでの時間 (hr)	経口投与量 mg/kg	傷害数/ラット $\bar{x} \pm (SE)$	有意差 $P < 0.05$
(対照)	—	—	8.8 (2.2)	
ドキシセピン	2.4	1.0	4.9 (1.5)	—
		3.3	8.8 (1.6)	—
(予防的 - ピロキシカム投与前)	20.5	10.0	4.7 (2.2)	—
		1.0	7.0 (1.6)	—
		3.3	10.5 (2.5)	—
		10.0	7.3 (1.1)	—
	8.0	1.0	4.6 (0.9)	—
		3.3	4.4 (1.6)	—
		10.0	5.2 (1.0)	—
(対照)	—	—	7.3 (1.2)	
ドキシセピン	4.0	1.0	3.0 (1.1)	+
		3.3	3.6 (1.1)	+
(治療的 - ピロキシカム投与後)	2.5	10.0	3.2 (1.3)	+
		1.0	2.2 (0.8)	+
		3.3	4.1 (1.3)	—
		10.0	3.1 (0.9)	+
	1.0	1.0	3.5 (1.2)	+
		3.3	6.6 (1.2)	—
		10.0	7.0 (1.1)	—
(対照)	—	—	6.2 (0.9)	
アセトアミノフェン	20.5	10.0	3.9 (1.1)	+
		3.3	9.8 (1.5)	—
(予防的)	8.0	10.0	2.4 (2.0)	—
		1.0	2.7 (1.0)	+
		3.3	2.2 (0.8)	+
		10.0	2.9 (1.0)	+

^a 対照を含めて全ての動物に殺す 6.5 時間前に 100 mg/kg のピロキシカムのエタノールアミン塩を与えた。

実施例 5.

カプセル-ピロキシカム(20mg)およびアセト
アミノフェン(1000mg)

下記成分を下記の重量比で併用する:

(粉末化)ピロキシカム	20
(粉末化)アセトアミノフェン	1000
炭酸カルシウム	250
ポリエチレングリコール(平均分子重、4000)	430

混合物が均一粉末になるまでよく混合する。

1200mgの混合物を適当なサイズのカプセルに充填しピロキシカム(20mg)およびアセトアミノフェン(1000mg)を含んだ軟ゼラチンカプセルを製造する。

硬ゼラチン充填カプセルを作るには、目的量の各活性成分を含んだ標準のサイズのゼラチンカプセルを都合よく満たすように不活性成分の量を調整する。

実施例 6.

カプセル-ピロキシカム(10mg)およびアセト

成した混合物(充填重量700mg)を適当なサイズの硬ゼラチンカプセルに充填し、目的の効力のカプセルを製造する。

実施例 8.

カプセル-ピロキシカム(20mg)およびドキセ
ピン(50mg)

下記成分を下記の重量比で併用する:

(粉末化)ピロキシカム	20
(粉末化)ドキセピン塩酸塩	53.3(遊離塩基として50に相当)
コーンスターチ	633.7
ステアリン酸マグネシウム	3

混合物が均一粉末になるまでよく混合し、サイズ0の硬ゼラチンカプセルに充填し(充填重量700mg)、目的の効力の各成分を含んだカプセルを製造する。

実施例 9.

錠剤-ピロキシム(20mg)およびドキセピン
(20mg)

下記成分を下記の重量比で併用する:

アミノフェン(500mg)

下記成分を下記の重量比で併用する:

(粉末化)ピロキシカム	11.84(遊離酸として10に相当)
エタノールアミン塩	
(粉末化)アセトアミノフェン	500
コーンスターチ	485.16
ステアリン酸マグネシウム	3

混合物が均一粉末になるまでよく混合する。生成した混合物を適当なサイズの硬ゼラチンカプセルに充填し、目的の効力の各活性成分を含んだカプセルを製造する(充填重量1000mg)。

実施例 7.

カプセル-ピロキシカム(20mg)およびドキセ
ピン(15mg)

下記成分を下記の重量比で併用する:

(粉末化)ピロキシカム	20
トキセピン塩酸塩	16(遊離塩基として15に相当)
ポリエチレングリコール(平均分子重4000)	664

混合物が均一粉末になるまでよく混合する。生

(粉末化)ピロキシカム	20
(粉末化)ドキセピン塩酸塩	21.3(遊離塩基として20に相当)
乳糖	186.7
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	3
スターチグリコール酸ナトリウム	15
ステアリン酸マグネシウム	4

混合物が均一粉末になるまでよく混合する。

250mgの重量に相当する容積の粉末より目的の効力の各活性成分を含んだ錠剤に打錠する。

実施例 10.

錠剤-ピロキシカム(10mg)およびビルブテロ
ール(25mg)

下記成分を下記の重量比で併用する:

(粉末化)ピロキシカム	23.68(遊離塩基として20に相当)
エタノールアミン塩	
ビルブテロールアセテイト	31.28(遊離塩基として25に相当)
乳糖	220.04

ヒドロキシプロピルメチルセルロース	4
スターチグリコール酸ナトリウム	16
ステアリン酸マグネシウム	5

混合物が均一粉末になるまでよく混合する。

300mgの重量に相当する容積の粉末より目的の効力の各活性成分を含んだ錠剤に打錠する。

実施例 11.

カプセル - ピロキシカム (20mg) およびピルブテロール (20mg)

下記成分を下記の重量比で併用する：

(粉末化) ピロキシカム	20
(粉末化) ピルブテロール二塩酸塩	26.1 (遊離塩基として20に相当)
コーンスターチ	652.9
ステアリン酸マグネシウム	3

混合物が均一粉末になるまでよく混合する。生成した混合物 (充填重量700mg) を適当なサイズの硬ゼラチンカプセルに充填し、目的の効力のカプセルを製造する。

実施例 13.

錠剤 - ピロキシカム (10mg) およびジアセバム (5mg)

下記成分を下記の重量比で併用する：

ピロキシカム	10
ジアセバム	5
乳糖	123
ヒドロキシプロピルメチルセルロース	2
スターチグリコール酸ナトリウム	8
ステアリン酸マグネシウム	2

混合物が均一粉末になるまでよく混合する。

150mgの重量に相当する容積の粉末より目的の効力の各活性成分を含んだ錠剤に打錠する。

実施例 14.

カプセル - ピロキシカム (20mg) およびトリマゾシン (40mg)

下記成分を下記の重量比で併用する：

ピロキシカム	20
--------	----

ピロキシカムエタノールアミン塩 (23.7) とピルブテロールモノアセテイト (23.4) との等量物をコーンスターチおよびステアリン酸マグネシウムと併用し、同様の方法で硬ゼラチンカプセルに充填すると、各活性成分を含む同様の効力のカプセルが得られる。

実施例 12.

カプセル - ピロキシカム (20mg) およびジアセバム (10mg)

下記成分を下記の重量比で併用する：

ピロキシカムエタノールアミン塩	23.68 (遊離酸として20に相当)
ジアセバム	10
炭酸カルシウム	50
ポリエチレングリコール (平均分子量4000)	166.32

混合物を均一粉末に混合し、適当なサイズの硬ゼラチンカプセルに充填し (充填重量250mg)、目的の効力のカプセルを製造する。

トリマゾシン塩酸塩 - 45 (遊離塩基として40に相当)

コーンスターチ	632
ステアリン酸マグネシウム	3

混合物が均一粉末になるまでよく混合する。生成した混合物 (充填重量700mg) を適当なサイズの硬ゼラチンカプセルに充填し、目的の効力の各薬品を含んだカプセルを製造する。

実施例 15.

カプセル - ピロキシカム (20mg) およびピリドキシン (20mg)

下記成分を下記の重量比で併用する：

ピロキシカム	20
ピリドキシン塩酸塩	24.3 (遊離塩基として20に相当)
コーンスターチ	652.7
ステアリン酸マグネシウム	3

混合物が均一粉末になるまでよく混合する。生成した混合物 (充填重量700mg) を適当な大き

さの硬ゼラチンカプセルに充填し、目的の効力の
各薬品を含んだカプセルを製造する。

実施例 16.

錠剤 - ピロキシカム (1 0 mg) およびピリドキシ
ン (1 0 mg)

下記成分を下記の重量比で併用する：

ピロキシカム	1 0
ピリドキシン塩酸塩	1 2.1 5 (遊離塩 基として1 0に相 当)
乳糖	2 5 3.8 5
ヒドロキシプロピル メチル	
セルロース	4
スターチグリコール酸 ナトリウム	1 5
ステアリン酸マグネシウム	5

混合物を均一粉末に混合し、3 0 0 mgの重量に
相当する容積を錠剤に打錠し、目的の効力の各薬
品を含んだ錠剤を製造する。

第1頁の続き

⑤Int.Cl. ⁴	識別記号	庁内整理番号
//(A 61 K 31/54 31:165 31:335 31:44 31:505 31:55)		7330-4C 7330-4C 7252-4C 7252-4C 7252-4C

優先権主張 ⑫1985年1月28日⑬米国(US)⑭695518

⑫1985年1月28日⑬米国(US)⑭695590

⑫発明者	ジョセフ・ジョージ・ ロンバーデイノ	アメリカ合衆国コネチカット州ナイアンティック, ローレ ル・ヒル・ドライブ 13
⑬発明者	ジェームズ・ジョン・ マシーゴ	アメリカ合衆国コネチカット州ミステイック, ミステイツ ク・リバー・スクエア 15